

Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Medicina

**Variables asociadas a necrosis pancreática
en pacientes con Pancreatitis Aguda Grave**

Trabajo de Investigación
Septiembre 2010

Lucía Durbán Serrano

Director

Dr. Jaume Vilaseca Momplet

Codirector

Dr. Salvador Benlloch Pérez

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Doctor Don Jaume Vilaseca Momplet Professor Titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

HACE CONSTAR:

Que el trabajo titulado “Variables asociadas a necrosis pancreática en pacientes con Pancreatitis Aguda Grave”, ha sido realizado y concluido por Lucía Durbán Serrano y que reúne todas las condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010), en la convocatoria de Septiembre.

Dr. Jaume Vilaseca Momplet
Barcelona, Septiembre de 2010.

CERTIFICADO DEL CODIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Doctor Don Salvador Benlloch Pérez, médico adjunto del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

HACE CONSTAR:

Que el trabajo titulado "Variables asociadas a necrosis pancreática en pacientes con Pancreatitis Aguda Grave", ha sido realizado y concluido por Lucía Durbán Serrano y que reúne todas las condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010), en la convocatoria de Septiembre.

Dr. Salvador Benlloch Pérez
Valencia, Septiembre de 2010.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	7
2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
3.1. Tipo de estudio:.....	17
3.2. Periodo y ámbito del estudio:.....	17
3.3. Población de estudio:.....	17
3.4. Método de recogida de datos:.....	18
3.5. Variables del estudio. Entrada y gestión informática de los datos: ..	18
3.6. Soporte informático y paquetes estadísticos:.....	21
3.7. Estrategia de análisis:.....	21
3.8. Aspectos éticos y legales:.....	22
4. RESULTADOS	23
4.1. Estudio descriptivo:.....	23
4.2. Relación de variables analíticas y necrosis en la TC:	25
5. DISCUSIÓN.....	32
6. CONCLUSIONES.....	36
7. BIBLIOGRAFÍA.....	37

1. RESUMEN

La detección precoz de necrosis pancreática en pacientes con pancreatitis aguda (PA) es de gran importancia pronóstica.

Objetivo: Identificar variables simples que se asocien con el desarrollo de necrosis pancreática en la Tomografía Computarizada (TC).

Material y métodos: Estudio retrospectivo casos-controles de pacientes con PA (2005-2009) a los que se les practicó TC. Se recogieron variables analíticas y radiológicas al ingreso y a las 48h y se estudió su asociación con la necrosis pancreática.

Resultados: Se recogieron 73 casos (55% varones, mediana edad 63 años). La principal etiología fue biliar (61,6%). 39 casos presentaron derrame pleural al ingreso. En el 46,6% de los casos con TC se objetivó grado E de Baltasar y necrosis pancreática en el 35,6%. Las variables que se relacionaron con la presencia de necrosis fueron: edad, leucocitos, VSG, TP, INR, glucemia, urea, creatinina, proteínas, albúmina, LDH, calcio, PCR y presencia de derrame pleural en la Rx. De éstas, la presencia de derrame pleural al ingreso ($p=0,016$, test exacto de Fisher) y la hipoalbuminemia ($p=0,036$, prueba T) se relacionaron con la presencia de necrosis en el TC. A las 48h, la presencia de cifras más altas de LDH y PCR ($p=0,04$ y $0,048$, respectivamente—prueba T) se asociaron significativamente con la existencia de necrosis.

Conclusiones: La presencia de derrame pleural al ingreso, la hipoalbuminemia, y la LDH y la PCR elevadas a las 48h permiten identificar a pacientes con mayor riesgo de necrosis pancreática en los cuales instaurar medidas precoces.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La pancreatitis aguda (PA) continúa siendo una enfermedad caracterizada por una morbilidad y mortalidad significativa, con diversos reportes que señalan un incremento anual de la incidencia de la enfermedad. Aunque las estimaciones sobre la incidencia resultan bastante imprecisas debido a que el diagnóstico de la pancreatitis leve puede pasar desapercibido y la muerte puede acontecer antes del diagnóstico en el 10% de los pacientes con afectación grave, se puede considerar que la incidencia de la pancreatitis aguda se encuentra entre 5 y 11 casos por 100.000 habitantes por año. (1-2)

Aproximadamente el 80% de los ataques son leves y la norma es la recuperación si no se producen más ataques. Un 20% de pacientes con pancreatitis aguda grave definida por criterios Atlanta (3) presentarán necrosis pancreática (>30% páncreas). La infección de la necrosis ocurre en 20-30%, mientras que el 54% sufrirán un fallo orgánico (1-2). Si se instaura un fallo multiorgánico la mortalidad es superior al 30%, y más del 80% de estas muertes se deben a complicaciones sépticas.

Por todas estas razones, la pancreatitis aguda constituye un importante problema de salud ya que afecta a un elevado núcleo de población y un determinado porcentaje ve amenazada su vida. Las medidas terapéuticas para combatir esta elevada mortalidad son variadas y son permanente motivo de controversia, ya que no hay unos criterios bien establecidos para este fin.

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo del páncreas desencadenado por la activación inapropiada de los enzimas pancreáticos, con lesión tisular y respuesta inflamatoria local, además de una respuesta inflamatoria y compromiso variable de otros tejidos o sistemas orgánicos distantes.

Cuando la pancreatitis es leve, causa una disfunción orgánica nula o mínima y se consigue una recuperación sin lesiones. Cuando es grave existe una insuficiencia orgánica, complicaciones locales como necrosis, absceso o pseudoquiste, o ambos (Criterios de Atlanta, Tabla 1) (3).

Tabla 1. Criterios de Atlanta

Criterios de Atlanta para PA grave
<u>Insuficiencia orgánica</u>
Shock: PS < 90 mmHg
Insuficiencia pulmonar: pO ₂ ≤ 60 mmHg
Insuficiencia renal: Cr > 2 mg/dl
Hemorragia digestiva > 500 ml/día
<u>Complicaciones locales</u>
Necrosis
Absceso
Pseudoquiste
<u>Signos pronósticos desfavorables precoces</u>
Tres o más criterios de Ranson
Puntuación APACHE II ≥ 8

Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta 1992 (3)

La identificación de pacientes con elevado riesgo para desarrollar una PA grave va a ser crucial ya que de esto se derivará una estrecha vigilancia y una posible intervención. No existe un método de predicción de gravedad que sea perfecto y ninguno de ellos es capaz de detectar la totalidad de los pacientes que

van a desarrollar una complicación, por lo que se han descrito una serie de criterios objetivos y de datos de laboratorio para estratificar a dichos pacientes según su gravedad.

Así la evaluación clínica inicial va a ser muy importante y la estimación del pronóstico puede realizarse con un juicio clínico inicial por un especialista experto. Existirán factores clínicos que nos ayuden a predecir gravedad como son: la edad, enfermedades medicas o quirúrgicas asociadas, signos vitales, débito urinario, índice de masa corporal (IMC), signos de irritación peritoneal, equimosis en flancos y región periumbilical, estudios radiológicos y datos analíticos. (2)

Así aquellos pacientes que desarrollen un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (Tabla 2) (4) caracterizado por taquicardia, taquipnea, hipocapnia, hiper o hipotermia y leucocitosis o leucopenia al ingreso y que persista durante la hospitalización, tendrán mayor frecuencia de fallo orgánico y una mortalidad mayor.

Tabla 2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Definido por 2 o más de los siguientes criterios:

- Pulso > 90 pulsaciones/minuto.
- Frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO₂ < 32 mmHg.
- Temperatura rectal < 36°C o > 38°C.
- Recuento glóbulos blancos < 4.000 o > 12.000/ μ l

Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care.(4)

Otros marcadores de gravedad de la pancreatitis son 3 ó mas de los 11 criterios de Ranson (5) (Tabla 3) para la pancreatitis no litiásica y un valor superior a 8 en la escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (6) (Tabla 4)

Tabla 3. Criterios de Ranson

PANCREATITIS AGUDA no litíásica			
INGRESO		A LAS 48 HORAS	
Edad	> 55 años	Caída Hcto	> 10%
Leucocitosis	> 16.000/mm ³	PO ₂	< 60 mmHg
Glucemia	> 200 mgrs%	Déficit de base	> 4 mEq/L
LDH	>350 U/L	Elevación del NUS	> 5 mgrs%
GOT	>250 U/L	Secuestro líquido	> 6L
		Ca ⁺⁺ sérico	< 8 mg
INDICE DE MORTALIDAD (sumados factores al ingreso y a las 48 hs)			
<3 Factores	0,9 %	De 5-6 Factores	40%
3-4 Factores	16 %	> de 6 Factores	100%

Objective early identification of severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1974. (4)

Tabla 4. Escala APACHE II

Variables Fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo				Puntos
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura - rectal (°C)	≥41°	39 a 40,9°		38,5 a 38,9°	36 a 38,4°	34 a 35,9°	32 a 33,9°	30 a 31,9°	≤29,9°	
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130 a 159	110 a 129		70 a 109		50 a 69		≤49	
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥180	140 a 179	110 a 139		70 a 109		55 a 69	40 a 54	≤39	
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥50	35 a 49		25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 9		≤5	
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO ₂ > 0,5 anotar P A-aO ₂ b. Si FiO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂	≥500	350 a 499	200 a 349		<200 PO ₂ >70	PO ₂ 61 a 70		PO ₂ 55 a 60	PO ₂ <55	
pH arterial (Preferido)	≥7.7	7.6 a 7.69		7.5 a 7.59	7.33 a 7.49		7.25 a 7.32	7.15 a 7.24	<7.15	
HCO ₃ sérico (venoso mEq/l)	≥52	41 a 51,9		32 a 40,9	22 a 31,9		18 a 21,9	15 a 17,9	<15	
Sodio Sérico (mEq/l)	≥180	160 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149		120 a 129	111 a 119	≤110	
Potasio Sérico (mEq/l)	≥7	6 a 6,9		5,5 a 5,9	3,5 a 5,4	3 a 3,4	2,5 a 2,9		<2,5	
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥3.5	2 a 3,4	1.5 a 1.9		0,6 a 1,4		<0,6			
Hematocrito (%)	≥60		50 a 59,9	46 a 49,9	30 a 45,9		20 a 29,9		<20	
Leucocitos (Total/mm ³ en miles)	≥40		20 a 39,9	15 a 19,9	3 a 14,9		1 a 2,9		<1	
Escala de Glasgow Puntuación=15- Glasgow actual										
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales										
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos)										
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)										
Puntuación total APACHE II (Suma de A+B+C)										

APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985 (5)

La etiología de la pancreatitis es variada (Tabla 5). Muchos procesos predisponen al desarrollo de pancreatitis aguda con una magnitud variable. Las causas son muchas, según diferentes estudios la causada por litiasis biliar ocuparía el primer lugar en la mayoría de los centros seguida de la producida por alcohol, por lo que los casos diagnosticados de “idiopáticos” se reducirán al ir mejorando nuestros conocimientos sobre esta enfermedad.

Tabla 5. Trastornos que predisponen a sufrir una pancreatitis aguda
<p><i>Causas obstructivas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cálculo, barro biliar/microlitiasis. • Tumores. • Parásitos que obstruyen el sistema ductal. • Divertículos duodenales. • Páncreas anular. • Coledococele. • Otras.
<p><i>Alcohol/ toxinas/ fármacos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcohol etílico o metílico. • Veneno de escorpión. • Insecticidas organofosforados. • Fármacos.
<p><i>Causas metabólicas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertrigliceridemia. • Hipercalcemia.
<p><i>Infecciones.</i></p>
<p><i>Causas vasculares:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis de pequeño vaso. • Émbolos a los vasos pancreáticos. • Hipotensión.
<p><i>Traumatismos.</i></p>
<p><i>Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.</i></p>
<p><i>Cirugía.</i></p>
<p><i>Causas hereditarias/ familiares/ genéticas.</i></p>
<p><i>Causas discutidas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Páncreas divisum. • Disfunción del esfínter de Oddi.
<p><i>Otras causas.</i></p>
<p><i>Idiopático.</i></p>

Tabla tomada del Sleisenger y Fordtran

El diagnóstico de la pancreatitis está definido por criterios clínicos, analíticos y radiológicos.

El dolor abdominal aparecerá al principio de la mayor parte de los ataques de PA aunque el momento de aparición varía. Aproximadamente un 5-10% de los pacientes no presentará dolor, siendo un factor que caracteriza a la enfermedad mortal. Las náuseas y los vómitos suelen aparecer en el 90% de los pacientes con un ataque de PA.

A nivel de laboratorio el diagnóstico de PA se basa en un incremento de al menos el doble o el triple de las concentraciones en sangre de lipasa, amilasa o ambas.

El diagnóstico radiológico se basará en la radiografía abdominal simple que ayudará a descartar otras causas de dolor abdominal como la obstrucción o la perforación intestinal. Además puede ayudar a definir la etiología o la gravedad por la presencia de cálculos calcificados (pancreatitis biliar), cálculos o calcificación pancreática (pancreatitis crónica) o la ascitis (pancreatitis grave). La radiología de tórax podemos observar la elevación de un hemidiafragma, derrame pleural, atelectasias basales...etc. El derrame pleural será bilateral o más frecuentemente izquierdo, y en los primeros 7-10 días pueden aparecer signos de insuficiencia cardíaca congestiva o SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo). La ecografía abdominal realizada en las primeras 24 horas nos ayudará a determinar la etiología en la mayoría de los casos aunque no va a servir para determinar la gravedad de la pancreatitis. Durante la evolución de la enfermedad se emplea para valorar la progresión a pseudoquiste. La ecoendoscopia en general no sirve para la PA, aunque resulta más sensible que la ecografía abdominal y la TC para detectar cálculos.

La TC con contraste dinámica es la técnica más importante y nos va a permitir descartar otros trastornos intrabdominales graves, estadificar la gravedad de la pancreatitis y determinar la existencia de complicaciones. Además es la que nos va a permitir distinguir la pancreatitis intersticial de la necrosante. La necrosis pancreática corresponde a parénquima pancreático no viable de forma local o difusa y, en general, se asocia a necrosis grasa peripancreática (Tabla 6). Ésta

puede ser estéril o infectada. Dado que con frecuencia la necrosis no se hace evidente en estadios precoces de la PA, se recomienda realizar la TC después de iniciar el tratamiento. La TC realizada entre los 4 y 10 días tras el inicio de la enfermedad permite el diagnóstico de necrosis en el 100% de los pacientes. Aunque otros estudios han demostrado que con contraste, la TC valorar gravedad en las primeras 36-48 horas.

Tabla 6. Grados de inflamación peripancreática por T C.(Balthazar)

GRADO	TAC	Puntos
A	Páncreas normal	0
B	Páncreas aumentado de tamaño (focal o difuso)	1
C	Anormalidades pancreáticas asociadas a inflamación peripancreática	2
D	Una colección líquida peripancreática	3
E	Dos o mas colecciones líquidas y/o presencia de gas en páncreas o adyacente	4

Necrosis

Porcentaje	Puntos
Ausente	0
< 30%	2
30-50%	4
> 50%	6

Acute pancreatitis: prognostic value of CT. Radiology 1985 (7)

Con respecto a la Resonancia magnética (RM) aporta información igual que la TC y es mejor para detectar coledocolitiasis, aunque en general es menos accesible y más cara que la TC. (1-2)

El tratamiento de la PA debe realizarse en función de muchos parámetros (clínicos, radiológicos, bacteriológicos) y debe ser individualizado. Existen dos

objetivos primarios en el tratamiento inicial de la PA. El primero se basa en terapia de soporte (ingreso en la sala de hospitalización, administración de gran cantidad de fluidos, reposo digestivo y control del dolor) y tratar las posibles complicaciones que pueden surgir, y el segundo en limitar tanto la gravedad de la inflamación pancreática como la formación de la necrosis y frenar la respuesta de inflamación sistémica interrumpiendo de forma específica su patogénesis (8).

La necrosis pancreática estéril debe tratarse médicamente. En pacientes que después de algunas semanas, no toleren la alimentación oral o presenten dolor abdominal persistente, puede plantearse el drenaje, ya sea por vía quirúrgica, endoscópica o percutánea. En el caso de que la necrosis sea infectada, se nos plantearán dos opciones terapéuticas: un tratamiento conservador o el desbridamiento quirúrgico. El *tratamiento conservador* se realiza mediante punción de la necrosis por vía percutánea o endoscópica y antibioterapia dirigida según el antibiograma programando la cirugía de forma diferida, de modo que la necrosis se organice y disminuya la morbi-mortalidad; se incluye aquí la necrosectomía transgástrica endoscópica como un método efectivo y seguro en determinados pacientes y el drenaje mediante colocación de drenajes de forma percutánea para realizar lavados.

Por otra parte el *desbridamiento quirúrgico* (con técnica abierta o laparoscópica con colocación de drenajes), es una opción menos agresiva que una cirugía abierta.

Todo se realizará dependiendo de la localización anatómica de la lesión, el grado de componente sólido o líquido, el tiempo de evolución y la evolución del paciente.

El desarrollo de nuevas técnicas endoscópicas nos va a permitir un tratamiento conservador, así la ultrasonografía endoscópica nos permitirá obtener material para cultivo y el drenaje de colecciones líquidas de manera segura en caso de que existan (2).

Actualmente y realizando una revisión de la literatura, podemos encontrar diferentes scores pronósticos para evaluar la gravedad de la pancreatitis aguda, aparte de los clásicos scores clínicos de Ranson y APACHE y la gradación radiológica de Balthazar. Entre los más utilizados se encuentran el algoritmo BISAP (bedside index severity acute pancreatitis): que analiza las cifras de BUN, el Glasgow, SIRS, edad y derrame pleural (9) y el HAPS: (harmless acute pancreatitis score) que es capaz de identificar en aproximadamente 30 minutos aquellos pacientes que van a presentar una evolución leve de la enfermedad y que por tanto no precisarán ingreso en cuidados intensivos, lo que ayuda a disminuir costes sanitarios (10).

Otros como la clasificación SOFA (sepsis related organ failure), evalúa de forma diaria el fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas y permite durante las primeras 48 horas de ingreso en UCI predecir una tasa de mortalidad de al menos el 50% (11).

Otros recientes marcadores de gravedad en la pancreatitis son las cifras elevadas de creatinina, PCR y procalcitonina de fácil determinación, y otros algo más sofisticados como las determinaciones de IL10, IL17, elastasa-PMN y el péptido de activación del tripsinógeno (TAP) que han sido utilizados como marcadores precoces de gravedad (12-13-14-15-16-17-18-19-20).

En base a todo lo expuesto, se aprecia que existen diferentes índices predictivos de gravedad y mortalidad en general pero en lo que respecta a la predicción de necrosis pancreática en particular, la literatura es más bien exigua. Se ha demostrado que la necrosis pancreática se puede considerar el factor pronóstico determinante más importante en la pancreatitis aguda asociándose a mayor morbi-mortalidad a corto y medio plazo, y a complicaciones locales (1/4 y 1/3 fallece, mortalidad total 2-10%) (1).

Por todo ello, el objetivo de nuestro estudio ha estado centrado en identificar variables clínico-analíticas simples, de fácil determinación, realizables en cualquier medio hospitalario, en las primeras 48 horas, que se asocien con el desarrollo de necrosis en la TC practicada a pacientes con pancreatitis aguda grave.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio:

El diseño del estudio es de carácter analítico observacional y retrospectivo, de casos y controles. Se establece como línea basal pacientes con pancreatitis aguda a los que se les había realizado un TC según criterios de gravedad (Atlanta 92) así como una determinación de variables analíticas al ingreso y a las 48 horas de éste.

3.2. Periodo y ámbito del estudio:

- El periodo de inclusión en el estudio se inició el 1 de Enero de 2005 y finalizó el 1 de Enero del 2009.
- Pacientes ingresados en nuestro servicio con pancreatitis aguda según criterios analíticos y clínicos y a los que se les realizó una TC, siguiendo criterios de gravedad, así como determinación analítica completa.

3.3. Población de estudio:

3.3.1. Procedencia de los sujetos:

Usuarios de la sanidad pertenecientes a nuestro departamento de salud y que atiende a una población de 315.683 habitantes (156.542 varones-159.141 mujeres) y que habían sido ingresadas según criterios clínicos y analíticos por presentar pancreatitis aguda.

3.3.2. Descripción de la muestra:

Pacientes ingresados en nuestro servicio desde puertas de urgencias con diagnóstico de pancreatitis aguda según criterios analíticos (incremento de al menos el doble o el triple de las concentraciones en sangre de lipasa, amilasa o ambas), y criterios clínicos (dolor abdominal, náuseas y vómitos) (1) o bien pacientes que estando ingresados por otro motivo presentaban clínica y analítica compatible con pancreatitis aguda.

3.3.3. Criterios de inclusión y de exclusión:

*** Criterios de inclusión:**

- a) Pacientes adultos de ambos sexos.
- b) Ingresados en nuestro servicio por pancreatitis aguda de cualquier etiología (excepto pancreatitis crónicas reagudizadas).
- c) A los que se les había realizado una TC según criterios de gravedad (Atlanta 92).

*** Criterios de exclusión:**

- a) Pacientes que no cumplían criterios de gravedad y a los que no se les realizó una TC.
- b) Pacientes con datos incompletos o incongruentes.

3.4. Método de recogida de datos:

La información de las distintas variables a estudio se obtuvo a través de la historia clínica del paciente, las analíticas al ingreso y a las 48 horas así como del programa Kodak para obtención de imágenes de la TC realizada durante el ingreso.

Se revisó la historia clínica informatizada para completar los datos de distintas variables que no constaban en el informe de alta hospitalaria. La recogida de la información se realizó de forma sistemática siguiendo un protocolo establecido.

3.5. Variables del estudio. Entrada y gestión informática de los datos:

Una vez recogidos los datos clínicos, analíticos y radiográficos se realizó una revisión de los mismos.

Se diseñó una base de datos en la que se introdujeron los datos recogidos. Una exploración de los mismos, permitió la detección de inconsistencias, omisiones y datos anómalos, corrigiéndolos antes de iniciar el análisis estadístico.

3.5.1. Datos socio-demográficos.

- **Número de historia clínica.**
- **Sexo.**
Variable cualitativa dicotómica. (1. Varón; 2. Mujer).
- **Edad.**
Variable cuantitativa discreta, expresada en años.

3.5.2. Datos clínicos.

- **Días de estancia:**
Variable cuantitativa discreta.
Se recogieron las fechas de ingreso y de alta hospitalaria para calcular los días de estancia.
- **Etiología:**
Variable cualitativa ordinal.
Las clasificamos en :
 1. Biliar.
 2. Alcohólica.
 3. Idiopática.
 4. Hipertrigliceridemia.
- **Presencia o no de derrame pleural:**
Variable cualitativa dicotómica.
- **Grado de Balthazar en la TC:**
Variable cualitativa ordinal.
 1. Grado A.

2. Grado B.
3. Grado C.
4. Grado D.
5. Grado E.

- **Presencia Necrosis en el TC:**

Variable cualitativa dicotómica.

- i. Si existía o no existía independientemente del grado de ésta.

3.5.3. Datos analíticos:

- **Variables analíticas al ingreso:**

- i. Variables cuantitativas continuas.

- Leucocitos (/l)
- Hemoglobina (gr/dl)
- Hematocrito (%)
- Plaquetas (/l)
- INR (Ratio Internacional normalizada) (INR)
- Tiempo de protrombina (Seg.)
- Glucosa (mg/dl)
- Urea (mg/dl)
- Creatinina (mg/dl)
- VSG (velocidad de sedimentación globular) (mm/h)
- Proteínas (g/dl)
- Albúmina (g/dl)
- Transaminasas (mU/ml)
- LDH (lactato deshidrogenasa)
- Amilasa (mU/dl)
- Lipasa (mU/dl)
- Iones (sodio, potasio, calcio) (mEq/l)
- PCR (proteína C reactiva) (mg/l).

- **Variables analíticas a las 48 horas:**

- i. Variables cuantitativas continuas.

- Leucocitos (/l)
 - Hemoglobina (gr/dl)
 - Hematocrito (%)
 - Plaquetas (/l)
 - INR (Ratio Internacional normalizada) (INR)
 - Tiempo de protrombina (Seg.)
 - Glucosa (mg/dl)
 - Urea (mg/dl)
 - Creatinina (mg/dl)
 - VSG (velocidad de sedimentación globular) (mm/h)
 - Proteínas (g/dl)
 - Albúmina (g/dl)
 - Transaminasas (mU/ml)
 - LDH (lactato deshidrogenasa)
 - Amilasa (mU/dl)
 - Lipasa (mU/dl)
 - Iones (sodio, potasio, calcio) (mEq/l)
 - PCR (proteína C reactiva) (mg/l)

3.6. Soporte informático y paquetes estadísticos:

Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS 15.0 para el entorno Windows.

3.7. Estrategia de análisis:

Se ha realizado un estudio descriptivo observacional y retrospectivo de casos y controles en el que recogemos variables clínicas, analíticas y radiológicas de diferentes sujetos analizados.

Para las variables categóricas, hemos establecido tablas de frecuencias. Las variables continuas y las ordinales, se expresan a través de la media [\pm desviación estándar], mediana, máximos y mínimos.

Para el análisis bivariado utilizamos la t de student para las variables cuantitativas continuas, con una distribución normal, con una $p < 0.05$, y la prueba U de Mann-Whitney para las que no presenten una distribución normal. Para las variables cualitativas o categóricas se utilizará la χ^2 , utilizando la prueba exacta de Fisher cuando era procedente. (Frecuencia de valores esperados menor de 5 en menos del 20% de las casillas)

3.8. Aspectos éticos y legales:

Los datos personales fueron tratados según la *Ley 41/02 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica* (BOE 15/11/2002); así como en la normativa autonómica valenciana, *Ley 1/2003, sobre derechos e información al paciente*. Basándonos en ellas se respetó la confidencialidad y la imparcialidad en la selección y seguimiento de los pacientes.

4. RESULTADOS

4.1. Estudio descriptivo:

4.1.1. Aspectos epidemiológicos de la población a estudio

Se registraron un total de 108 casos que cumplían criterios de inclusión de pancreatitis aguda durante el periodo 2005-2009, lo que implica una incidencia anual de 8,55 casos/ 100.000 habitantes/ año.

Se excluyeron 35 casos por no haberse realizado TC al no reunir criterios de gravedad.

Finalmente la muestra a analizar la formaron 73 casos.

- **Sexo:**

De los 73 casos seleccionados 55% fueron varones y 45% mujeres.

Sexo

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Varon	40	54,8	54,8	54,8
mujer	33	45,2	45,2	100,0
Total	73	100,0	100,0	

- **Edad:**

La mediana de edad de la población de estudio fue de 63,5 años (coincidente con mediana: 63,5) con un mínimo de 32 años y un máximo de 92 años. (Figura 1).

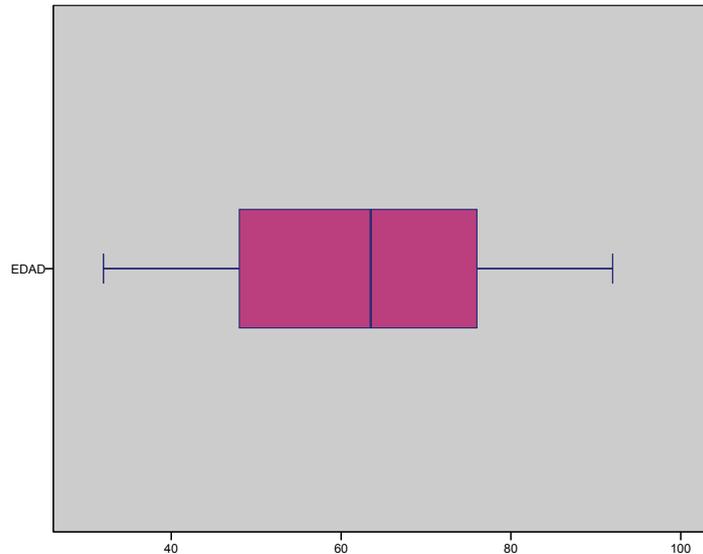


Figura 1: Distribución de la población por edades

4.1.2. Aspectos clínicos de la población a estudio

- **Etiología:**

La causa de pancreatitis fue biliar en 45 pacientes (61,6%), alcohólica en 15 pacientes (20,5%), idiopática en 10 pacientes (13,7%). Otras causas en 3 pacientes (4,1%) (Figura 2)

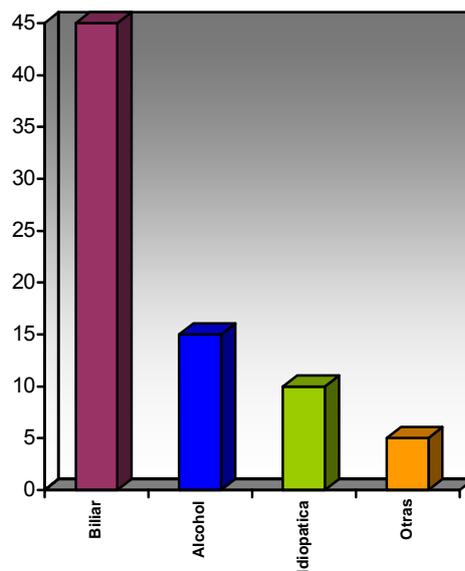


Figura 2: distribución según etiología

- **Grados de Balthazar:**

Según la TC los Grados de Balthazar fueron: A: 6,8%, B: 1,4%, C: 20,5%, D: 18,8%, E: 46,6%, apareciendo necrosis > 30% en 26 casos (25,6%). (Figura 3).

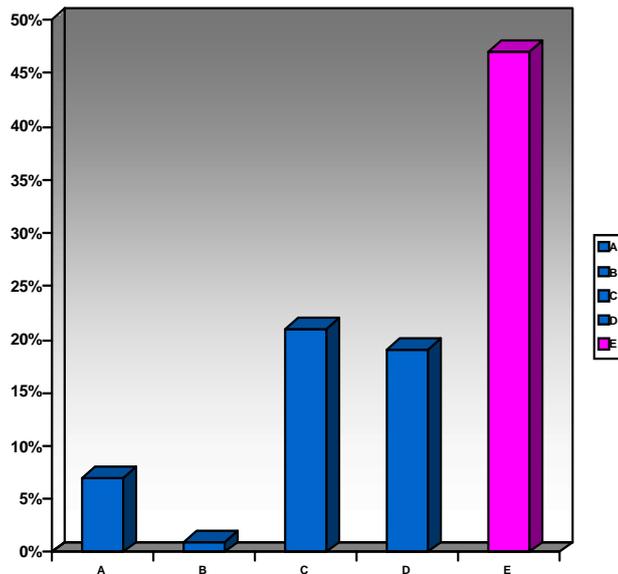


Figura 3: Grados e Balthazar

4.2. Relación de variables analíticas y necrosis en la TC:

Al ingreso:

De las variables analizadas al ingreso y en relación con la presencia de necrosis en la TC (tras comprobar la normalidad de las variables con el test no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov y aplicando en cada caso los test correspondientes (test t para muestras independientes que siguen una distribución normal y test de Mann-Whitney / Fisher para aquellas que no siguen una distribución normal) obtuvimos que sólo la presencia de derrame pleural al ingreso ($p = 0,016$ con test exacto de Fisher) y las cifras de albúmina bajas se relacionaron significativamente con la presencia de necrosis en la TC ($p = 0,036$ con prueba T de Student).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances			Mean Difference	Std. Error Difference
		F	Sig.	Sig. (2-tailed)		
		Lower	Upper	Lower		
EDAD	Equal variances assumed	1,825	,181	,361	3,562	3,871
	Equal variances not assumed			,350	3,562	3,780
Leucos ingreso	Equal variances assumed	,236	,628	,759	-492,553	1596,949
	Equal variances not assumed			,772	-492,553	1689,330
VSG ingreso	Equal variances assumed	,746	,398	,296	16,917	15,779
	Equal variances not assumed			,247	16,917	13,884
Tiempo protrombina ingreso	Equal variances assumed	,578	,450	,729	,62627	1,80124
	Equal variances not assumed			,649	,62627	1,36895
INR ingreso	Equal variances assumed	,297	,588	,712	,04826	,13031
	Equal variances not assumed			,634	,04826	,10070
Glucemia ingreso	Equal variances assumed	,001	,975	,575	-10,402	18,448
	Equal variances not assumed			,575	-10,402	18,421
urea ingreso	Equal variances assumed	1,197	,278	,180	-10,844	8,002
	Equal variances not assumed			,253	-10,844	9,333
creatinina ingreso	Equal variances assumed	1,032	,313	,590	-,19911	,36815
	Equal variances not assumed			,623	-,19911	,40201
proteinas ingreso	Equal variances assumed	,247	,624	,365	,35238	,38170
	Equal variances not assumed			,344	,35238	,35846
albumina ingreso	Equal variances assumed	,909	,350	<u>,036</u>	,57857	,26038
	Equal variances not assumed			,074	,57857	,28681
LDH ingreso	Equal variances assumed	3,731	,065	,265	-350,875	307,161
	Equal variances not assumed			,393	-350,875	390,770
calcio ingreso	Equal variances assumed	6,340	,020	,074	1,41875	,75523
	Equal variances not assumed			,217	1,41875	1,05034
PCR ingreso	Equal variances assumed	,410	,529	,942	-4,153	56,831
	Equal variances not assumed			,940	-4,153	53,065

Derrame pleural * Necrosis TAC Crosstabulation

			Necrosis TAC		
			NO	SI	Total
Derrame pleural	no	Count	25	4	29
		% within Necrosis TAC	53,2%	19,0%	42,6%
	si	Count	22	17	39
		% within Necrosis TAC	46,8%	81,0%	57,4%
Total		Count	47	21	68
		% within Necrosis TAC	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,918(b)	1	,009	,016	,008
Continuity Correction(a)	5,593	1	,018		
Likelihood Ratio	7,378	1	,007	,009	,008
Fisher's Exact Test				<u>,016</u>	,008
N of Valid Cases	68				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,96.

A las 48 horas:

Realizando el mismo análisis estadístico obtuvimos que la presencia de cifras de LDH altas a las 48h del ingreso también se relacionaba con la presencia de necrosis en TC de forma significativa ($p= 0,04$ con *T de Student*), así como la PCR a las 48h ($p= 0,048$ con *T de Student*). El resto de variables analizadas no resultaron significativas.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances					
		F	Sig.	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	
hematocrito 48 h	Equal variances assumed	,080	,778	,789	,347	1,288	
	Equal variances not assumed			,793	,347	1,314	
leucos 48 h	Equal variances assumed	11,804	,001	,103	-2973,701	1801,132	
	Equal variances not assumed			,154	-2973,701	2041,151	
TpoProtrombina 48h	Equal variances assumed	2,366	,129	,959	-,02468	,47238	
	Equal variances not assumed			,956	-,02468	,44262	
INR48h	Equal variances assumed	1,290	,261	,768	-,01325	,04467	
	Equal variances not assumed			,755	-,01325	,04232	
proteinas 48h	Equal variances assumed	,300	,586	,828	,04336	,19914	
	Equal variances not assumed			,831	,04336	,20202	
albumina 48h	Equal variances assumed	,478	,492	,333	,16788	,17204	
	Equal variances not assumed			,286	,16788	,15595	
urea 48h	Equal variances assumed	3,404	,069	,100	-17,086	10,251	
	Equal variances not assumed			,139	-17,086	11,310	
creatinina 48h	Equal variances assumed	1,727	,193	,369	,21742	,24048	
	Equal variances not assumed			,308	,21742	,21176	
LDH 48h	Equal variances assumed	22,369	,000	,011	-452,462	171,598	
	Equal variances not assumed			<u>,043</u>	-452,462	212,098	
calcio 48h	Equal variances assumed	,604	,441	,280	,22537	,20651	
	Equal variances not assumed			,294	,22537	,21198	
PCR 48h	Equal variances assumed	,184	,669	,042	-67,675	32,597	
	Equal variances not assumed			<u>,048</u>	-67,675	33,121	

De todas las variables analizadas (edad, leucocitosis, VSG, TP, INR, glucemia, urea, creatinina, proteínas, albúmina, LDH, calcio, PCR y presencia de derrame pleural en la Rx) se relacionaron con la existencia de necrosis pancreática en TC: la albúmina, LDH, PCR y presencia de derrame pleural en la Rx.

De estas variables, la presencia de derrame pleural al ingreso se relacionó con la presencia de necrosis de forma significativa ($p = 0,016$, *test exacto de Fisher*). (Figura 4)

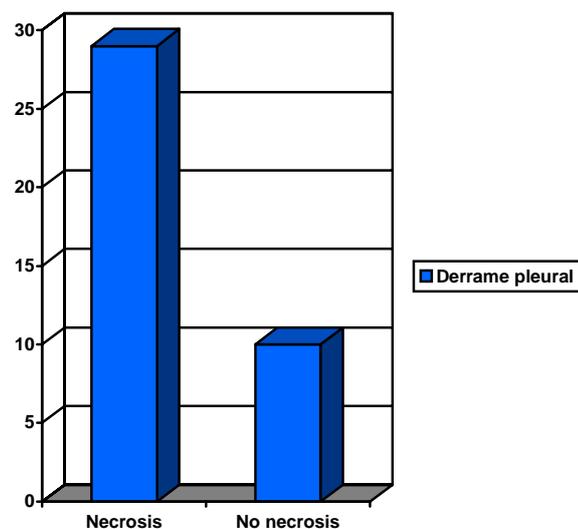


Figura 4: derrame pleural y necrosis

Las cifras de albúmina bajas al ingreso se relacionaron significativamente con la presencia de necrosis en el TC ($p = 0.036$, prueba *T* de Student). (Figura 5)

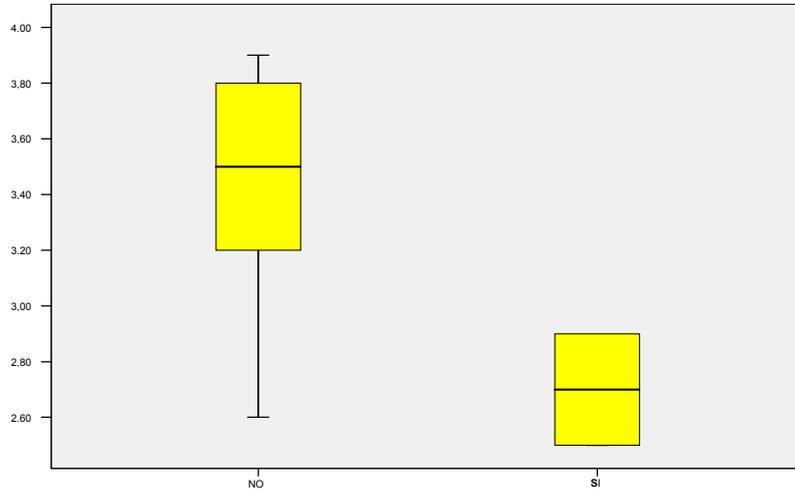


Figura 5: albúmina y necrosis

La presencia de cifras de LDH altas a las 48h del ingreso también se asoció significativamente a la presencia de necrosis en TC ($p= 0,04$ con *T* de Student). (Figura 6)

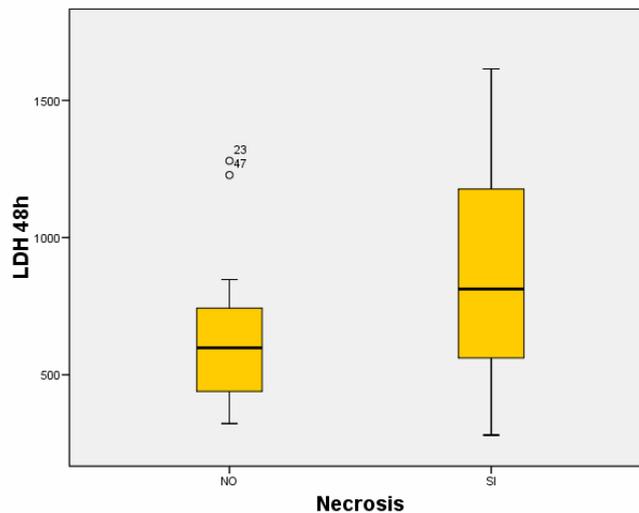


Figura 6: necrosis y LDH

La PCR a las 48h también mostró asociación estadísticamente significativa con la necrosis pancreática ($p= 0,048$ con *T* de Student). (Figura 7)

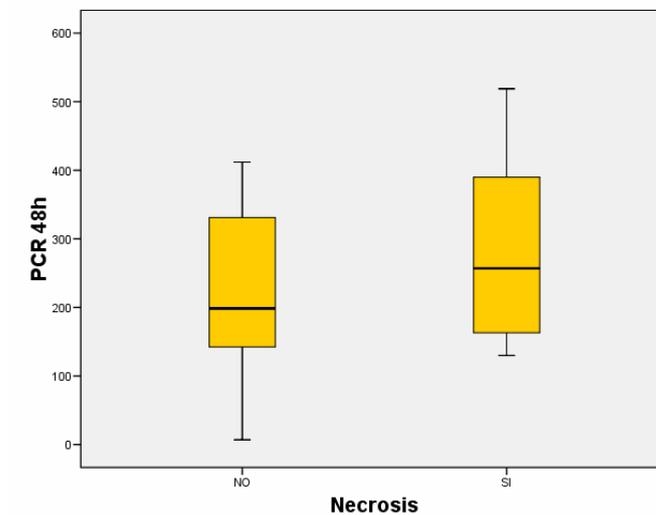


Figura 7: PCR y necrosis

5. DISCUSIÓN

Aproximadamente el 20 % de los pacientes con pancreatitis aguda van a desarrollar una enfermedad severa asociada a las complicaciones y van a presentar un alto riesgo de mortalidad.

El desarrollo de un fallo orgánico en las primeras 72 horas de haber comenzado la sintomatología se va definir como una pancreatitis aguda grave temprana. Ésta se va a caracterizar por un curso corto con un progresivo fallo multiorgánico, hipoxemia, un score en la TC elevado y un aumento de la incidencia de necrosis. Tanto el fallo multiorgánico como la extensión de la necrosis pancreática, la infección y la sepsis serán los mayores determinantes de mortalidad.

Por todo ello el diagnóstico precoz y la evaluación pronóstica de estos pacientes es extremadamente importante y nos va a ayudar a reducir la morbi-mortalidad asociada a la pancreatitis aguda grave. (20)

Existen sistemas para evaluar el grado de severidad y que describen el fallo orgánico de la pancreatitis, como son el Ranson, Glasgow o la escala APACHE II. Aunque estos sistemas son esenciales para la evaluación clínica de los pacientes, van a tener desventajas en la práctica clínica diaria. Así el Ranson sólo es valido las primeras 48 horas, y la escala APACHE II no va a ser específica de pancreatitis, además de que sus parámetros sólo pueden ser determinados de forma rutinaria en una Unidad de cuidados intensivos.

Encontramos diferentes estudios que utilizan índices pronósticos para predecir la evolución de dichos pacientes. Dichos estudios predicen mortalidad y severidad de la pancreatitis basándose en scores ya conocidos y datos clínicos y analíticos. Así, se han publicado estudios que comparan índices como el BISAP con otros scores (Ranson, APACHE II, Índice de severidad en el TAC) para predecir severidad u otros que utilizan variables clínicas (edad) o analíticas

(hematocrito, leucocitos, albúmina, Calcio, LDH o PCR) para dicho propósito. (13-14-15-21-22-23-24-30).

Una revisión sistemática realizada en 2009 y publicada en *Surgery* encontró que las cifras de procalcitonina podía predecir la severidad de la pancreatitis aguda y el riesgo de desarrollar una necrosis pancreática infectada, lo que también influía en el manejo de dichos pacientes que si presentan una necrosis estéril se tratan de manera conservadora mientras que si ésta es infectada precisarían de una intervención quirúrgica o de radiología intervencionista. (15)

En algunos estudios se evalúan variables analíticas más específicas como la Interleukina 17 para valorar formas tempranas de pancreatitis aguda grave, correlacionándose con un alto riesgo de desarrollar disfunción orgánica y una fatal evolución. Otros comparan la interleukina 10 (IL10), la interleukina 6 (IL 6), la PCR y la proteína asociada a pancreatitis con scores conocidos como en Ranson, obteniendo que sólo la IL 10 tiene mejor precisión para predecir severidad que el Ranson (18-19).

En un estudio realizado por *Gravante G et al* y publicado en 2009 se observó que aunque existen diferentes scores que intentan predecir gravedad de la pancreatitis ninguno es ideal para predecir mortalidad y sólo en APACHE II tiene una alta sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ello (25).

Dos estudios recientes, uno publicado por *Wu BU et al.* en 2009 y otro publicado por *Maik Faisst MD et al* en 2010 relacionan las cifras de nitrógeno ureico en sangre (BUN) como el mejor parámetro, por ser fácil de realizar y de bajo coste, para predecir mortalidad en la pancreatitis, así como predecir la estancia en UCI. (27-28)

Como se ha comentado en la introducción de este trabajo, la necrosis pancreática es considerada como un riesgo potencial de infección lo cual representa la principal causa de mortalidad tardía. Se puede considerar, pues, a la necrosis pancreática como el factor pronóstico determinante más importante en la pancreatitis aguda asociándose a mayor morbi-mortalidad a corto y medio plazo, y a complicaciones locales (1/4 y 1/3 fallece, mortalidad total 2-10%) (1).

En nuestro estudio hemos obtenido una serie de variables analíticas y radiológicas sencillas que se asocian con mayor riesgo de desarrollar necrosis pancreática en la TC realizada a pacientes con pancreatitis aguda grave.

Existen en la literatura algunos estudios similares al nuestro, que intentan predecir o bien detectar riesgo de necrosis pancreática. Destaca el estudio de *Muddana V*, que confirma que cifras bajas de hematocrito al ingreso indicarán un bajo riesgo de desarrollo de necrosis pancreática, mientras que el incremento de las cifras de creatinina en las primeras 48 horas está fuertemente asociado al desarrollo de necrosis. (29). Sin embargo, en nuestro estudio, la creatinina sérica no se asoció con la presencia de necrosis en la TC, resultados similares a los obtenidos por *Lankisch PG et al* y publicado nuevamente en *Gastroenterology* en 2010 (12), el cual concluye que las cifras de creatinina elevadas durante las primeras 48 horas del ingreso no eran un buen marcador de necrosis pancreática en el primer episodio de una pancreatitis aguda.

En el estudio de *Barauskas G et al.* en 2004 se cita a los valores elevados de PCR (cifras > 110 mg/LC) como importante valor pronóstico de necrosis pancreática con alta sensibilidad y valor predictivo negativo (13), hallazgo similar al obtenido por nuestro grupo. Posteriormente (2006) estos resultados fueron confirmados en otro estudio (26). No es de extrañar, pues la PCR se relaciona fisiopatológicamente con una proteína de fase aguda que aparece cuando existe una especial liberación de citoquinas proinflamatorias, como ocurre en la pancreatitis aguda.

Además, otras variables que en nuestro estudio se relacionaron significativamente con mayor riesgo de necrosis pancreática, fueron la presencia de derrame pleural y la albúmina baja *al ingreso*, así como la LDH *a las 48 horas*.

El hecho de esta relación podría justificarse por la asociación ya conocida del derrame pleural y la pancreatitis, que se produce por irritación subfrénica, inflamación diafragmática y desarrollo de sufusiones en la pleura procedentes de la celda pancreática de aparición variable en la población (incidencia aproximada de 3-17%). El cuadro clínico en estos casos está dominado por la sintomatología

abdominal y los síntomas respiratorios consisten en dolor torácico, de características pleuríticas, y disnea.

Otra de las variables que fue significativa en nuestro estudio y que clásicamente se ha relacionado con un mal estado nutricional (bien por ingesta inadecuada bien por aumento de las pérdidas) es la albúmina, además las cifras bajas de ésta se relacionan con una escasa respuesta al SIRS y peor cicatrización, y por tanto menor capacidad de hacer frente a ciertas complicaciones.

Con respecto a las cifras de LDH elevadas se sabe que son un buen indicador general de existencia y severidad de lesión tisular aguda o crónica, e implica una destrucción celular y liberación de la LDH del citoplasma al torrente sanguíneo, como ocurre en la isquemia cardiaca, la hepática o la intestinal. Además en algunas ocasiones sirve para monitorizar enfermedades progresivas.

Como limitaciones de nuestro estudio podemos decir que el tamaño de la muestra no es lo suficientemente elevado, así como que se trata de un estudio retrospectivo, por lo que no se incluyeron variables que actualmente son más específicas como la procalcitonina (relacionada con el desarrollo de necrosis infectada).

En resumen la evaluación pronóstica inicial de los pacientes con pancreatitis aguda va a ser esencial, ya que existe una necesidad de aplicar precozmente un tratamiento adecuado. La importancia de nuestro estudio estriba en la utilidad de predecir el desarrollo de necrosis pancreática en pacientes con pancreatitis aguda y con ello su evolución clínica, mediante variables analíticas y radiológicas sencillas y fácilmente realizables en las primeras horas de ingreso de dichos pacientes, ya que una actuación temprana sobre ellos mejorará su pronóstico.

Son necesarios nuevos estudios, prospectivos, que incluyan más pacientes y modelos multivariantes que ayuden a predecir esta complicación.

6. CONCLUSIONES

1. La necrosis pancreática tiene gran importancia pronóstica asociándose a mayor morbi-mortalidad a corto y medio plazo y a complicaciones locales. Además existen pocos estudios de predicción de necrosis pancreática en PA grave.
2. Hemos aportado a la literatura nuevas variables clínicas y analíticas de fácil determinación relacionadas con el desarrollo de necrosis en pacientes con pancreatitis aguda grave.
3. En nuestro estudio la necrosis pancreática se relacionó de forma significativa con la presencia de derrame pleural en la Radiografía de tórax al ingreso así como las cifras de albúmina baja. También las cifras de LDH y PCR elevadas a las 48 horas fueron significativas.
4. De todas las variables analizadas no se relacionaron con necrosis pancreática la edad, la leucocitosis, las cifras de VSG, el TP, el INR, la glucemia, la urea, las cifras de creatinina, proteínas, ni el calcio.
5. Se podría tener en cuenta los datos de este estudio para identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar necrosis pancreática y ulteriores complicaciones y así poder instaurar un seguimiento más estrecho o medidas terapéuticas más específicas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. William M. Steinberg. *Pancreatitis Aguda*. En: *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas*. Vol. 1. 8ª ed. Madrid: Elsevier; 2008. p. 1241-1269.
2. S. Navarro, J. Amador, L. Argüello, Ayuso. C, Boadas J, de las Heras G et al. *Recomendaciones del Club Español Biliopancreático para el tratamiento de la Pancreatitis Aguda. Conferencia de consenso. Gastroenterol Hepatol* 2008;31(6):366-87.
3. Bradley EL 3rd. *A clinical based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 though 13, 1992, Arch Surg.* 1993;128:586-590.
4. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. *Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. Gut.* 2005;54:426-36.
5. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. *Objective early identification of severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol* 1974;61:443-451.
6. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. *APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med* 1985;13:818-829.
7. Balthazar EJ, Ranson JHC, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. *Acute pancreatitis: prognostic value of CT. Radiology* 1985; 156:756-772.
8. Muddana V, Withcomb DC, Papachristou GI. *Current management and novel insights in acute pancreatitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009; 3(4):435-44.
9. Singh VK, Wu BU, Bollen TL , Repas K, Maurer R, Johannes RS et al. *A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):966-71. Epub 2009 Mar 17.

10. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jun;7(6):702-5; quiz 607. Epub 2009 Feb 24.
11. Guidelines for the utilisation of intensive care units. *European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med.* 1994;20(2):163-4.
12. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(5):1196-20.
13. Barauskas G, Svagzdys S, Maleckas A. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(2):135-40.
14. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Apr 3.
15. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery.* 2009 Jul;146 (1):72-81.
16. The value value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery* 2009 Jul;146 (1):72-81.
17. J Fernández Castroagudin, J Iglesias Canle, J E Domínguez Muñoz. Estratificación del riesgo: marcadores bioquímicos y escalas pronósticas en la pancreatitis aguda. *Med Intensiva.* 2003;27:93-100.
18. Botoi G, Andercou A. Interleukina 17-prognostic marker of severe acute pancreatitis. *Chirurgia (Bucur).* 2009;104(4):431-8.
19. Duarte-Rojo A, Suazo-Barahona J, Ramírez-Iglesias MT, Uscanga LF, Robles-Díaz G. Time frames for análisis of inflammatory mediators in acute pancreatitis: improving admission traige. *Dig Dis Sci,* 2009; 54(10):2282-7.
20. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol.* 2008 Feb 7;14(5):675-84.

21. *Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI Scores in Predicting Organ Failure, Complications, and Mortality in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2009 Oct 27*
22. *González-Gasch A, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A et al. A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis. Eur J Intern Med. 2009 May; 20(3)e43-8.*
23. *Lee BJ, Kim CD, Jung SW, Kwon YD, Kim YS, Yim HJ et al. Analysis of the factors that affect the mortality rate in severe acute pancreatitis. Korean J Gastroenterol 2008 Jan; 51 (1):25-33.*
24. *Shinzeki M, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H et al. Prediction of early death in severe acute pancreatitis. J Gastroenterol 2008; 43 (2):152-8.*
25. *Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. Pancreatology.2009;9(5):601-14.*
26. *Dambrauskas Z, Pundzius J, Barauskas G. Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis. Medicina (Kaunas).2006;42(6):441-9.*
27. *Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. Gastroenterology. 2009;137:129-35.*
28. *Maik Faisst MD, Wellner UF, Utzolino S, Hopt UT, Keck T. Elevated blood urea nitrogen is an independent risk factor of prolonged intensive care unit stay due to acute necrotizing pancreatitis. Journal of Critical Care 2010;25, 105-111.*
29. *Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol,2009;104 (1):164-70.*

30. *Ekrem Kaya, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2007.14;13(22):3090-3094.*